

Изменения показателей крови у животных при введении в зону перелома бедренной кости компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция в эксперименте

И.Ф. Ахтямов¹, Ф.В. Шакирова², Д.А. Коробейникова², Х.Ч. Хань¹, Е.И. Сидорук¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана», г. Казань, Россия

Changes in the blood indicators of experimental animals by introduction of the components based on lanthanide ions and calcium into the zone of a femoral fracture

I.F. Akhtiamov¹, F.V. Shakirova², D.A. Korobeynikova², H.Zh. Han¹, E.I. Sidoruk¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russia

Введение. Проблема сокращения сроков восстановления целостности костей остаётся одной из основных в травматологии и ортопедии. Для решения этой задачи используются различного рода компоненты, одними из которых являются бисфосфонаты. В данной статье представлено исследование, целью которого явилось изучение влияния компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на гематологические показатели при разных способах введения в зону перелома бедренной кости у экспериментальных животных. **Материалы и методы.** Исследования проводили на 75 крысах-самцах в возрасте 5–6 месяцев с массой тела 300–350 г. Всем животным формировали перелом бедренной кости, осуществляли ретроградный интрамедуллярный остеосинтез. Животные были разделены на 5 групп. Группа 1 – без введения компонентов, группа 2 – с введением компонентов на основе этидронатов лантаноид-ионов и кальция через катетер, группа 3 – с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов лантаноид-ионов и кальция, группа 4 – с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов и кальция через катетер, группа 5 – с введением компонентов на основе этидронатов и кальция. Животным 2-хкратно вводили исследуемые компоненты в зону перелома на 3 и 5 сутки после операции, кроме группы сравнения. **Результаты.** В группах с катетером наблюдали наиболее выраженную местную воспалительную реакцию. Изменение концентрации гемоглобина наблюдалось во всех группах на ранних (7 сутки) сроках. Было выявлено, что у крыс, которым вводили компоненты с содержанием лантаноидов, среднее содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов было идентично с показателями группы 1 без введения компонентов. **Вывод.** В ходе исследования выявили, что компоненты, в состав которых входят лантаноид-ионы, не оказывают отрицательного воздействия на организм крыс по данным гематологического исследования.

Ключевые слова: крыса, бедренная кость, перелом, гематологические показатели

Introduction Reduction of time to restore bone integrity remains one of the main problems in traumatology and orthopedics. To solve this problem, various kinds of components have been used, one of which are bisphosphonates. This article presents an experiment, the purpose of which was to study the effect of components based on etidronates of lanthanide or calcium on blood indicators by different ways of their introduction into the femoral fracture site in experimental animals. **Materials and methods** Studies were conducted on 75 male rats aged 5–6 months, weighing 300–350 g. A femoral fracture was modeled in all animals, and retrograde intramedullary osteosynthesis was performed. Animals were divided into 5 groups. Group 1 received no components; a component based on etidronates of lanthanide and calcium was introduced in group 2 through a catheter; group 3 had paraossal administration of etidronates of lanthanide and calcium; group 4 had paraossal introduction of a component based on etidronate calcium through a catheter; and group 5 had introduction of components based on etidronates and calcium. Animals received the investigated components twice in the fracture zone on days 3 and 5 after the operation, except the comparison group. **Results** In groups with a catheter, the most pronounced local inflammatory response was observed. Changes in hemoglobin concentration were observed in all groups, in the early (7 days) period. It was found that in rats which were injected with components containing lanthanides, the average content of hemoglobin, erythrocytes and leukocytes were identical to those of group 1. **Conclusion** The study revealed that the components, which include lanthanide ions do not cause negative changes in the rat blood according to hematological tests.

Keywords: rat, femoral bone, hematological values

Одним из важных направлений травматологии является проблема восстановления и замещения поврежденной костной ткани [1, 2]. Помимо совершенствования остеосинтеза, на данный момент ведется поиск лекарственных соединений, стимулирующих репаративные процессы. На регенерацию кости можно влиять с помощью компонентов, которые обладают остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, не вызывают токсических и аллергических реакций организма [3]. На сегодня известны различного вида препараты, направленные на стимуляцию остеогенеза, например, препарат «Остеогенон» [4, 5, 6]. В его состав входят гидроксиапатит и оссеин, данный вид препарата широко применяется при остеопорозе [7]. Другой препарат, под названием

«Коллапан», на основе гидроксиапатита и коллагена, активно применяется для ускоренного остеогенеза [8]. Некоторыми авторами были проведены исследования при инъекционном введении биокомпозита «ЛитАр», в ходе которых установили положительное действие в случаях замедленной остеорепаляции [9].

Широкое применение нашли препараты, в состав которых входят бисфосфонаты. Их действие направлено на купирование повышенной резорбции [10]. Кроме того, их применение также нормализует процессы минерализации, в ходе чего увеличивается масса и прочность кости [11]. Однако бисфосфонаты в виде раствора не могут долговременно концентрироваться в зоне локального введения, что остаётся проблемным вопросом лечения [12]. Для его ре-

Изменения показателей крови у животных при введении в зону перелома бедренной кости компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция в эксперименте / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Д.А. Коробейникова, Х.Ч. Хань, Е.И. Сидорук // Гений ортопедии. 2020. Т. 26, № 2. С. 228–233. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-2-228-233

Akhtiamov I.F., Shakirova F.V., Korobeynikova D.A., Han H.Zh., Sidoruk E.I. Changes in the blood indicators of experimental animals by introduction of the components based on lanthanide ions and calcium into the zone of a femoral fracture. *Genij Ortopedii*, 2020, vol. 26, no 2, pp. 228–233. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-2-228-233

шения используют ионы лантаноидов. Это эффективные катализаторы гидролитического расщепления фосфатно-эфирных связей, в том числе, прочных связей в ДНК [13].

В литературных источниках по данной теме мало информации о реакции организма на применение лантано-

идов, в связи с чем целью нашего исследования явилось изучение влияния компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на гематологические показатели при разных способах введения в зону перелома бедренной кости у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены согласно ГОСТ ИСО 10993 (Р) и одобрены локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 10 от 18 декабря 2018 г.) [14].

В качестве опытных животных использовали крыс-самцов в количестве 75 особей. Возраст крыс составлял 5–6 месяцев, вес 330–360 г. Животных формировали в 5 групп по 15 крыс.

Во всех случаях была проведена остеотомия [15] с последующим ретроградным введением имплантатов в костномозговой канал [16]. Имплантаты диаметром 0,8 мм и 1 мм с перовидной заготовкой были изготовлены из медицинской стали 12Х18Н9.

Крысам группы 1 в зону перелома компоненты не вводили; в группе 2 компоненты были введены в зону перелома через катетер, компоненты имели в своем составе этидронаты, лантаноиды и кальций; в группе 3 вводились компоненты на основе этидронатов, лантаноидов и кальция в зону перелома параоссально инъекционно с латеральной и медиальной поверхности [17, 18]; в группе 4 вводились компоненты на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) в зону перелома через катетер; в группе 5 вводились компоненты на основе этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) в зону перелома параоссально с латеральной и медиальной поверхности инъекционно. Все компоненты вводили в зону перелома на 3 и 5 сутки после операции [19], в дозе по 0,2 мл с каждой стороны (медиально и латерально) параоссально и 0,4 мл – через катетер.

Двум группам животных (2 и 4) предварительно устанавливали катетер в зону перелома. Для этого выше зоны планируемой остеотомии рассверливали

отверстие диаметром 1,5 мм и устанавливали в отверстие катетер, проводя его до костномозгового канала. Канюлю катетера выводили под кожу. Накладывали внутрикожный шов.

В течение всего экспериментального периода за животными вели клинические наблюдения – 30 суток. Обращали внимание на общее состояние, пищевую возбудимость, двигательную активность, температуру тела и местную реакцию организма.

Взятие крови для определения гематологических показателей осуществляли из хвостовой вены (v. coccygea) в объеме 1мл до операции, на 7-е, 14-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства. Для получения достоверных данных на каждый срок брали новую группу животных.

В крови определяли скорость оседания эритроцитов (использовали аппарат и пипетки Панченкова), концентрацию гемоглобина (гемометр и пипетки Сали), количество эритроцитов (подсчет проводили в камере Горяева) и лейкоцитов (подсчет проводили в камере Горяева), морфологический состав лейкоцитов определяли по общепринятой методике [20]. Исследование проводили с использованием микроскопа «Axioscop-Zeiss AG».

Методы статистической обработки. Цифровые данные обрабатывали с помощью пакетов программ SPSS серии 13.0. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения показателей. Критерий Стьюдента использовали для парных сравнений. Дисперсионный анализ применялся при сравнении показателей трех и более групп. Последующее межгрупповое сравнение проводилось с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверными различия считались при $p < 0,05$ [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У подопытных крыс в ходе клинического исследования не было выявлено значительных изменений общего состояния. Восстановление пищевой возбудимости наблюдали спустя 6 часов, а двигательную активность через час после оперативного вмешательства. Температура тела в течение всего периода оставалась в пределах физиологической нормы и составляла на 7 сутки в среднем 37 °С (табл. 1). Однако в группе 4 с введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без лантаноидов) через катетер наблюдались до-

стоверно значимые изменения на 30 сутки эксперимента, данный показатель повышался на 2 % ($p = 0,001$).

На месте послеоперационной раны была воспалительная реакция, наиболее выраженная в группах 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер и 4 – с введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без лантаноидов) через катетер. Подобная реакция проявлялась отеком, местным повышением температуры и экссудацией. У всех животных наблюдалась хромота опорного типа средней степени.

Таблица 1

Показатели температуры в послеоперационном периоде (°С)

Группа/Сроки	До операции	7 суток	До операции	14 суток	До операции	30 суток
Группа 1	37,3 ± 0,10	37,0 ± 0,03	37,0 ± 0,02	37,1 ± 0,05	37,2 ± 0,12	37,1 ± 0,05
Группа 2	37,1 ± 0,09	37,1 ± 0,04	37,1 ± 0,05	37,2 ± 0,10	37,1 ± 0,05	37,0 ± 0,04
Группа 3	37,1 ± 0,09	37,0 ± 0,03	37,0 ± 0,04	37,2 ± 0,06	37,2 ± 0,08	37,2 ± 0,11
Группа 4	37,1 ± 0,13	37,0 ± 0,03	37,2 ± 0,08	37,1 ± 0,03	37,2 ± 0,09	37,8 ± 0,11*
Группа 5	37,2 ± 0,05	37,1 ± 0,05	37,2 ± 0,11	37,1 ± 0,03	37,0 ± 0,04	37,2 ± 0,15

Обозначения: * – статистически достоверные различия с дооперационными значениями при $p < 0,05$.

При анализе морфологических показателей крови были выявлены изменения в динамике **скорости оседания эритроцитов (СОЭ)** на 7 сутки наблюдений. В группе 3 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция данный показатель достоверно возрос в 1,8 раза ($p = 0,016$), а в группе 5 с параоссальным введением компонентов без содержания ионов лантаноидов наблюдали достоверно значимые различия, где данный показатель увеличивался в 1,6 раза ($p = 0,016$) (табл. 2). В других группах значимых изменений не наблюдали.

В группе 4 с введением этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) с помощью катетера было выявлено достоверное снижение СОЭ на 14 сутки в 2,6 раза ($p = 0,007$), относительно группы 1 без введения компонентов. На 30 сутки было установлено, что этот показатель в группах 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер и 3 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, достоверно повышается в 1,8 раза относительно группы 1 без введения компонентов ($p = 0,019$) и группы 5 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) ($p = 0,019$).

Было выявлено значимое понижение концентрации **гемоглобина (Hb)** на 7-е ($p = 0,001$) и на 30 сутки эксперимента ($p = 0,007$) у крыс группы 1 без введения компонентов относительно дооперационными показателями. Однако надо учесть, что эти значения оставались в пределах физиологической нормы. В группе 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов

лантаноидов и кальция через катетер наблюдалось снижение Hb в 1,27 раза ($p = 0,005$) на 7 сутки и в 1,25 раза ($p = 0,002$) на 14 сутки. В группе 3 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция и в группе 4 с введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) через катетер на 7 сутки происходило идентичное уменьшение показателя в 1,23 раза ($p = 0,0001$, группа 3; $p = 0,028$, группа 4) (табл. 3).

Регистрировалась **лейкопения** (двукратное снижение показателя, $p = 0,027$) у экспериментальных животных по отношению к исходному показателю в группе 4 с введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) через катетер на 14 сутки. В группе 5 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) на 30 сутки регистрировали уменьшение числа лейкоцитов в 2,1 раза ($p = 0,031$) (табл. 4). Группа 1 без введения компонентов и в группе 3 с параоссальным введением этидронатов ионов лантаноидов и кальция претерпевала наименьшие колебания, оставаясь в пределах физиологической нормы.

Количество **эритроцитов (Er)** достоверно снизилось на 7 сутки в группе 1 без введения компонентов ($p = 0,017$) и в группе 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер ($p = 0,011$). В группе 4 с введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) через катетер на 14 сутки данный показатель уменьшался в 1,3 раза ($p = 0,015$) (табл. 5). Однако эти показатели были в пределах физиологической нормы, так же как и в остальных группах.

Таблица 2

Изменение скорости оседания эритроцитов в крови животных на этапах исследования (мм/ч)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00	0,8 ± 0,12	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00
Группа 2	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,12	0,8 ± 0,12	0,6 ± 0,10	0,7 ± 0,20	0,9 ± 0,10#**
Группа 3	0,3 ± 0,00	0,4 ± 0,13	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00	0,5 ± 0,00	0,9 ± 0,10#***
Группа 4	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,12	0,7 ± 0,12	0,3 ± 0,04#	1 ± 0,00	0,6 ± 0,12
Группа 5	0,3 ± 0,04	0,5 ± 0,00*	0,4 ± 0,04	0,5 ± 0,00	0,6 ± 0,10	0,5 ± 0,00

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$; ** – достоверно значимые отличия с группой 5 при $p < 0,05$; # – достоверно значимые отличия с группой № 1 при $p < 0,05$.

Таблица 3

Изменение концентрации гемоглобина в крови животных (г/л)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	188 ± 7	150 ± 6*	207 ± 10	185 ± 6	202 ± 5	170 ± 4*
Группа 2	184 ± 6	144 ± 3*	212 ± 7	169 ± 10*	175 ± 12	178 ± 5
Группа 3	186 ± 2	151 ± 1*	210 ± 10	198 ± 7	179 ± 6	180 ± 8
Группа 4	212 ± 14	171 ± 11*	198 ± 8	164 ± 14	178 ± 6	175 ± 6
Группа 5	171 ± 11	170 ± 27	182 ± 4	183 ± 7	167 ± 17	193 ± 13

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$.

Таблица 4

Изменение содержания лейкоцитов в крови животных ($10^9/л$)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	9,2 ± 2,0	8,1 ± 1,2	11,9 ± 1,6	10,1 ± 1,1	9,2 ± 1,6	8,3 ± 1,4
Группа 2	10,1 ± 0,9	6,8 ± 1,2	10,5 ± 1,4	6,3 ± 1,3	14,8 ± 2,0	10,1 ± 2,1
Группа 3	12,9 ± 2,1	10,9 ± 0,6	12,7 ± 2,4	10,5 ± 0,7	13,0 ± 2,3	11,7 ± 3,0
Группа 4	12,6 ± 3,4	8,5 ± 1,2	16,4 ± 2,6	8,2 ± 1,6*	13,2 ± 2,2	11,0 ± 2,7
Группа 5	10,3 ± 2,1	7,3 ± 1,8	17,2 ± 1,9	10,1 ± 1,6	15,1 ± 2,8	7,1 ± 1,4*

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$.

Таблица 5

Изменение содержания эритроцитов в крови животных ($10^{12}/л$)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	6,1 ± 0,1	4,7 ± 0,2*	6,1 ± 0,3	5,8 ± 0,3	6,3 ± 0,4	5,9 ± 0,1
Группа 2	6,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3*	5,7 ± 0,4	5,5 ± 0,3	5,9 ± 0,2	6,0 ± 0,2
Группа 3	5,8 ± 0,2	4,8 ± 0,5	7,0 ± 0,2	6,4 ± 0,4	6,6 ± 0,3	6,1 ± 0,2
Группа 4	6,5 ± 0,3	5,9 ± 0,4	6,8 ± 0,5	5,2 ± 0,6*	5,5 ± 0,4	5,6 ± 0,2
Группа 5	5,8 ± 0,3	5,1 ± 0,2	6,0 ± 0,3	7,0 ± 0,1	5,2 ± 0,3	6,4 ± 0,3

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$.

На 7 сутки эксперимента выявили снижение содержания **лимфоцитов** в группе 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер на 20 % ($p = 0,004$) и в группе 3 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция на 27 % ($p = 0,012$) по отношению к дооперационным значениям. Тогда как на 30 сутки в группе 1 без введения компонентов данный показатель снижался на 22 % ($p = 0,037$). На 14 сутки с достоверным отличием на 23 % от группы 5 с параоссальным введением компонентов без содержания ионов лантаноидов ($p = 0,024$) и от группы 3 с параоссальным введением компонентов с содержанием лантаноид – ионов ($p = 0,046$), в группе 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер наблюдалась лимфоцитопения (табл. 6). В группе 4 с введением компонентов без содержания ионов лантаноидов через катетер на всем периоде наблюдалось незначительное понижение лимфоцитов. В группе 5 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) содержание лимфоцитов на всем протяжении оставалось почти без изменений.

Было выявлено достоверное увеличение **сегментоядерных нейтрофилов** на 30 сутки в группе 1 без введения компонентов на 71 % ($p = 0,041$) по отношению к дооперационным значениям. Этот показатель повышался на 7 и 14 сутки в группе 2 с введением через катетер компонентов лантаноид – ионов на 56 ($p = 0,001$) и 38 % ($p = 0,042$) соответственно.

На 7 сутки повышалось количество сегментоядерных нейтрофилов в группе 3 с параоссальным введе-

нием компонентов с содержанием лантаноид – ионов на 66 % ($p = 0,005$) и на 30-е сутки на 50 % ($p = 0,030$) (табл. 7). Характер изменений этого показателя в других группах не имел достоверных отличий.

В группе 5 с параоссальным введением этидронатов и кальция (без содержания ионов лантаноидов) на 7 сутки наблюдали достоверно значимое снижение показателя на 62 % ($p = 0,044$) относительно группы 3 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция.

На 7-е сутки повышение количества **палочкоядерных нейтрофилов** в группе 5 с параоссальным введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) наблюдали в 3,7 раза ($p = 0,048$) относительно исходных значений. На 14-е сутки в группе 4 с введением компонентов на основе этидронатов и кальция (без ионов лантаноидов) через катетер наблюдали уменьшение данного показателя в 2,4 раза ($p = 0,025$). На 14 сутки было выявлено достоверно значимое повышение показателя в группе 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер на 75–95 % ($p = 0,001$) относительно других групп (табл. 8).

На всем протяжении показатель **моноцитов** претерпевал незначительные изменения у животных исследуемых групп, оставаясь в норме.

На 14-е сутки установлена **эозинопения** по сравнению с дооперационными данными лишь в группе 2 с введением компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция через катетер ($p = 0,034$). У животных всех групп на протяжении всего эксперимента в картине крови отсутствовали базофилы.

Таблица 6

Динамика содержания лимфоцитов в крови животных (%)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	80,2 ± 5,0	83,6 ± 4,6	84,0 ± 4,6	84,0 ± 5,5	88,6 ± 1,5	69,2 ± 6,4*
Группа 2	81,6 ± 2,6	65,0 ± 0,5*	76,8 ± 3,1	67,4 ± 3,2#	73,0 ± 18,3	86,6 ± 3,9
Группа 3	83,2 ± 1,5	60,4 ± 5,7*	85,6 ± 2,3	85,2 ± 1,9	85,2 ± 0,9	75,2 ± 3,8
Группа 4	83,8 ± 3,6	70,2 ± 8,8	86,4 ± 2,5	83,6 ± 4,5	76,7 ± 6,2	68,7 ± 7,4
Группа 5	87,2 ± 1,6	82,0 ± 4,3	84,4 ± 1,2	87,0 ± 3,7	72,6 ± 7,3	75,6 ± 5,2

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$; # – достоверно значимые отличия между значениями группы 2 и групп 3 и 5, $p < 0,05$.

Таблица 7

Динамика содержания сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в крови животных (%)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	16,8 ± 4,5	14,6 ± 4,4	13,6 ± 3,9	14,6 ± 5,1	8,0 ± 1,0	27,4 ± 6,7*
Группа 2	14,2 ± 1,8	32,6 ± 0,8*	15,8 ± 2,1	25,4 ± 3,0*	23,4 ± 16,7	11,2 ± 3,5
Группа 3	12,2 ± 1,5	35,6 ± 5,4*	10,4 ± 2,7	12,8 ± 2,4	10,2 ± 0,8	20,2 ± 3,5*
Группа 4	14,6 ± 2,8	24,6 ± 7,5	10,8 ± 2,4	12,6 ± 3,3	18,7 ± 5,3	25,0 ± 6,4
Группа 5	10,6 ± 1,3	13,4 ± 3,5#	12,6 ± 0,5	9,6 ± 2,9	21,6 ± 6,0	20,6 ± 4,7

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$; # – достоверно значимые отличия между значениями группы 5 и группы 3, $p < 0,05$.

Динамика содержания палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов в крови животных на этапах исследования (%)

Группа/Сроки	До операции	7 сутки	До операции	14 сутки	До операции	30 сутки
Группа 1	2,2 ± 1,4	1,2 ± 0,3	2,2 ± 0,6	0,6 ± 0,2	2,4 ± 1,0	2,8 ± 0,5
Группа 2	3,0 ± 0,9	1,2 ± 0,3	5,0 ± 2,1	7,0 ± 0,7#	2,6 ± 1,8	1,8 ± 0,6
Группа 3	3,2 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,9	2,8 ± 1,1	3,6 ± 1,2
Группа 4	1,2 ± 0,9	3,0 ± 0,7	2,4 ± 0,5	1,0 ± 0,3*	4,2 ± 1,1	5,2 ± 1,1
Группа 5	0,8 ± 0,3	3,0 ± 1,0*	1,4 ± 0,6	1,2 ± 0,5	4,6 ± 1,6	1,6 ± 0,6

Обозначения: * – достоверно значимые отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$; # – достоверно значимые отличия между значениями группы 2 и других групп, $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, организм вступает в реакцию с любым вторгшимся в него инородным телом, в результате чего продукты распада «отравляют» его, вызывая воспаление и отторжение тканей [21]. Как показали наши исследования, метод введения компонентов через катетер неэффективен: у этих групп животных наблюдался наиболее выраженный экссудативный процесс, а также повышенная температура тела, что является результатом присутствия инородного тела (катетер) под кожей. Также в данных группах с катетером были выявлены наиболее выраженные изменения показателей крови, в связи с чем наблюдали корреляционную связь у животных данных групп при анализе клинических и гематологических изменений.

Особенности реакции организма на многие патологические состояния складываются таким образом, что изменения в крови возникают задолго до того, как появляются первые симптомы.

В ходе исследования было обнаружено, что вводимые компоненты на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, предназначенные для активации костной репарации, приводят к повышению скорости оседания эритроцитов к 30 суткам относительно дооперационных значений. Однако, по результатам исследования литературных данных, было установлено, что данный показатель в норме может достигать до 1,5 мм/час, тогда как в наших исследованиях он был равен $0,9 \pm 0,10$ мм/час, что не является отклонением [22]. Также в данных группах отмечалось на разных сроках наблюдений повышение сегментоядерных нейтрофилов и понижение лимфоцитов на ранних (7 сутки) сроках наблюдения, что может быть связано с реакцией организма на травму. К концу опыта (30 суток) подобные изменения наблюдались и в группе без введения компонентов, однако они не выходили за пределы физиологической нормы. Согласно ряду исследований, граница волатильности сегментоядерных нейтрофилов может достигать 35 % [23], а содержания лимфоцитов 55–98 % [23, 24].

В настоящее время имеются единичные сведения о влиянии лантаноидов на периферические показатели

крови [25]. При анализе гематологических показателей было установлено незначительное снижение концентрации гемоглобина на ранних сроках во всех группах, также и в группе при параоссальном введении компонентов на основе этидронатов лантаноид – ионов и кальция, показатели которых не выходили за пределы физиологической нормы. Группой авторов был проведен эксперимент, в ходе которого исследовали действие контрастного вещества, содержащего лантаноид (гадолиний). Он показал, что значимых изменений уровня гемоглобина лантаноид не вызывает [26].

Анализируя полученные данные, мы выявили, что изменения, происходившие в группе при параоссальном введении компонентов с содержанием лантаноид – ионов и в группе без введения компонентов, изменялись в основном идентично. Было определено, что среднее содержание эритроцитов и лейкоцитов у подопытных крыс не отличалось от таковых у животных группы, где компоненты не вводили.

Для сравнения, другими авторами были проведены гематологические исследования на кроликах по изучению влияния компонентов с содержанием лантаноидов при локальном их введении в дырчатый дефект. В ходе исследований установили, что происходившие изменения количественных показателей лейкоцитов и эритроцитов проявлялись, в основном, на ранних сроках, что, возможно, говорит об острой фазе воспалительного процесса, однако эти изменения были аналогичны как в группе без введения компонентов, так и в группе при введении данных компонентов [27].

Обобщая результаты проведенных исследований можно заключить, что наблюдаемые изменения в группе с параоссальным введением компонентов с содержанием ионов лантаноидов были незначительны, а к концу эксперимента восстанавливались до физиологических значений. В подобных исследованиях на кроликах идентичные результаты наблюдали при локальном двукратном введении лантаноидов в дырчатый дефект, патологические изменения показателей крови при этом отсутствовали [14].

ВЫВОДЫ

В связи с тем, что наблюдаемые сдвиги показателей крови в экспериментальных группах оставались в пределах референтных значений и были аналогичны значениям в группе 1, где компоненты не вводились, можно предположить, что выявленные изменения характерны для реакции организма на оперативное вмешательство.

Как было установлено, содержание эозинофилов находилось в пределах физиологической нормы, что

подтверждает отсутствие аллергической реакции на вводимые компоненты и их дозы.

Результаты эксперимента отображают функциональное состояние организма животных при введении компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция, а также при введении компонентов на основе этидронатов и кальция (без лантаноидов) в зону перелома и вполне сопоставимы с выводами ранее проведенных исследований [20, 27, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Н.А. Стимуляция остеорепарации у собак // Ветеринария. 2000. Вып. 6. С. 54-55.
2. Силантьева Т.А., Краснов В.В. Стимуляция заживления переломов таза путем локального введения аутологичной плазмы крови в сочетании с метаболически активными веществами антиоксидантного и антигипоксанта действия // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, № 7-8. С. 137-143.
3. Кирпичев И.В., Маслов Л.Б., Коровин Д.И. Актуальные междисциплинарные проблемы применения современных пористых имплантатов для замещения костных дефектов // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 1. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25509249> (дата обращения: 05.04.2019).
4. Использование факторов роста в восстановлении костной ткани (обзор) / В.С. Казакова, В.П. Чуев, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, Д.А. Фадеева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 4-2 (99). Вып. 13/2. С. 5-12.
5. Барабаш А.П., Шпиняк С.П., Барабаш Ю.А. Сравнительная характеристика методов остеосинтеза у пациентов с осколчатыми переломами диафиза бедренной кости // Травматология и ортопедия России. 2013. № 2 (68). С. 116-124.
6. Преимущества использования биоматериала аллоплант при замедленно консолидирующихся переломах и псевдоартрозах трубчатых костей / О.В. Бейдик, В.В. Анников, С.И. Киреев, К.К. Левченко, Ван Кай, Д.А. Марков // Гений ортопедии. 2007. № 3. С. 85-88.
7. Ларина В.Н., Михайлутова М.П., Распопова Т.Н. Применение биохимических маркеров костного обмена в повседневной деятельности врача // Лечебное дело. 2015. № 2. С. 10-14.
8. Пахлеванян Г.Г., Пахлеванян С.Г. Влияние препарата «Коллапан» на остеогенез при дефектах на верхней челюсти у человека // Научный альманах. 2016. № 8-1 (22). С. 303-305. DOI: 10.17117/na.2016.08.01.303.
9. Литвинов С.Д., Краснов А.Ф., Куликов А.Н. Применение композита «ЛитАр» в случае замедленной консолидации перелома и ложного сустава // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006. № 5 (51). С. 122-127.
10. Биоконструктивный материал для остеопластики : пат. 2325170 Рос. Федерация : МПК А61К 35/12, А61К 31/66, А61Р 19/00 / Миронов С.П., Родионова С.С., Лекишвили М.В. ; патентообладатель ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росздрава». № 2006143465/15 ; заявл. 08.12.2006 ; опубл. 27.05.2008, Бюл. № 15. 7 с.
11. Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А. Лечение остеопороза в клинической практике: фокус на бисфосфонаты // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 17. С. 6-10.
12. Костнопластические остеиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии / М.В. Лекишвили, Е.Д. Склянчук, В.С. Акатов, А.А. Очуренко, В.В. Гурьев, И.С. Рагинов, С.Н. Бугров, А.Ю. Рябов, И.С. Фадеева, Ю.Б. Юрасова, А.С. Чеканов // Гений ортопедии. 2015. № 4. С. 61-67. DOI 10.18019/1028-4427-2015-4-61-67.
13. Рукк Н.С., Апрышко Г.Н., Скрыбина А.Ю. Перспективность создания противоопухолевых лекарств на основе координационных соединений элементов IIIВ-группы // Российский биотерапевтический журнал. 2014. Т. 13, № 2. С. 47-50.
14. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ю.А. Клошклина, А.Д. Бакланова, Э.Б. Гагина, Э.О. Алиев // Травматология и ортопедия России. 2016. Т. 22, № 1. С. 100-107.
15. Житлова Е.А., Шакирова Ф.В., Ахтямов И.Ф. Этапная количественная оценка репаративного остеогенеза при индуцированной травме // Ветеринарный врач. 2015. № 6. С. 54-58.
16. КТ-семиотика репаративных процессов в большеберцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гагина, Э.И. Алиев, М.П. Мечов // Гений ортопедии. 2015. № 2. С. 53-56.
17. Житлова Е.А., Шакирова Ф.В. Количественная этапная оценка костного регенерата в зоне индуцированной травмы при введении препарата на основе дифосфатов // Иппология и ветеринария. 2016. № 3 (21). С. 43-48.
18. Способ регенерации костной ткани в эксперименте : пат. 2248210 Рос. Федерация : МПК А61К 33/24, А61К 33/14, А61К 31/663, А61К 31/662, А61Р 19/08 / Девятых Ф.В., Холмогорцев Е.Г. ; патентообладатель Девятых Ф.В. № 2003120703/14 ; заявл. 07.07.2003 ; опубл. 20.03.2005, Бюл. № 8. 8 с.
19. Житлова Е.А. Влияние препарата на основе этидронатов лантаноидов и кальция на изменение биохимических показателей сыворотки крови у животных с костным дефектом // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016. № 4 (60). С. 108-110.
20. Житлова Е.А., Шакирова Ф.В. Изменения показателей крови и реакции регионарных лимфатических узлов при введении в дефекты большеберцовой кости препарата на основе этидроната лантаноида и кальция в эксперименте // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2016. Т. 227, № 3. С. 23-28.
21. Талашова И.А., Гребнева О.Л. Кальцийфосфатные материалы в реконструктивно-восстановительной хирургии // Гений ортопедии. 2002. № 4. С. 129-134.
22. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных : справочник / Т.В. Абрашова, Я.А. Гушин, М.А. Ковалева, А.В. Рыбакова, А.И. Селезнева, А.П. Соколова, С.В. Ходько ; под ред. В.Г. Макарова, М. Н. Макаровой. СПб. : Лема, 2013. 116 с.
23. Справочник клинико-биологических показателей животных / Н.С. Мотузко, Ю.И. Никитин, А.П. Марценюк, В.Ф. Пинчук. Горки : [б. и.], 2001. 72 с.
24. Smith C.N., Nepton D.A., Irons R.D. Effect of sampling site and collection method on variations in baseline clinical pathology parameters in Fischer-344 rats. II. Clinical hematology // Fundam. Appl. Toxicol. 1986. Vol. 7, No 4. P. 658-663. DOI: 10.1016/0272-0590(86)90115-6.
25. Are gadolinium-based contrast media nephrotoxic? A renal biopsy study / H. Akgun, G. Gonlusen, J. Cartwright Jr., W.N. Suki, L.D. Truong // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. Vol. 130, No 9. P. 1354-1357. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1354:AGCMNA]2.0.CO;2.
26. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S. clinical trials / H.A. Goldstein, F.K. Kashanian, R.F. Blumetti, W.L. Holyoak, F.P. Hugo, D.M. Blumenfeld // Radiology. 1990. Vol. 174, No 1. P. 17-23. DOI: 10.1148/radiology.174.1.2403679.
27. Шакирова Ф.В., Житлова Е.А. Изменение гематологических показателей экспериментальных животных при введении препарата на основе этидронатов лантаноидов и кальция в дефект большеберцовой кости // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2016. № 5 (139). С. 149-152.
28. Комплексный подход к изучению препарата, содержащего этидронаты ионов лантаноидов и кальция, in vitro и in vivo / С.В. Бойчук, Е.А. Житлова, Ф.В. Шакирова, Д.Э. Цыплаков, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Девятых, Б.Р. Рамазанов, Р.Х. Закиров // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 4. С. 561-568. DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-561-568.

Рукопись поступила 28.02.2020

Сведения об авторах:

1. Ахтямов Ильдар Фуатович, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия, Email: yalta60@mail.ru
2. Шакирова Фаина Владимировна, д. в. н., доцент, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Минсельхоза России, г. Казань, Россия, Email: shakirova-fv@yandex.ru
3. Коробейникова Дарья Александровна, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» Минсельхоза России, г. Казань, Россия, Email: korobejnikowa.darya2015@yandex.ru
4. Хань Хао Чжи, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия, Email: hanhaozhi723@hotmail.com
5. Сидорук Егор Игоревич, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия, Email: ego7@list.ru

Information about authors:

1. Ildar F. Akhtyamov, M.D., Ph.D., Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Email: yalta60@mail.ru
2. Faina V. Shakirova, M.D., Ph.D., associate professor, Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation, Email: shakirova-fv@yandex.ru
3. Darya A. Korobeynikova, Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine, Kazan, Russian Federation, Email: korobejnikowa.darya2015@yandex.ru
4. Hao Zhi Han, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Email: hanhaozhi723@hotmail.com
5. Egor I. Sidoruk, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, Email: ego7@list.ru